

⑤)

Int. Cl. 2:

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**C 07 D 471/04**

A 61 K 31/44

DT 26 55 681 A 1

⑩

Offenlegungsschrift**26 55 681**

⑪

Aktenzeichen: P 26 55 681.0

⑫

Anmeldetag: 8. 12. 76

⑬

Offenlegungstag: 16. 6. 77

⑯

Unionspriorität:

⑰ ⑯ ⑯

9. 12. 75 USA 639034

⑭

Bezeichnung: Substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine

⑯

Anmelder: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (V.St.A.)

⑯

Vertreter: Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑯

Erfinder: Bochis, Richard John, East Brunswick; Kulsa, Peter, Plainfield; N.J. (V.St.A.)

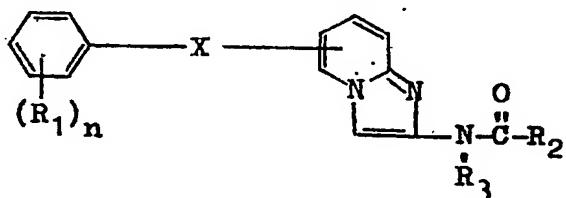
DT 26 55 681 A 1

15746 Y

2655681

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R₁ ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy-carbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet,

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R₁ nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

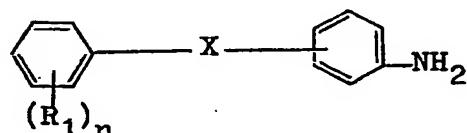
R₂ einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und R₃ ein Wasserstoffatom, ein Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest oder ein Nieder-alkylrest ist, der durch einen Nieder-alkoxyrest, einen Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substituiert ist,

15746 Y

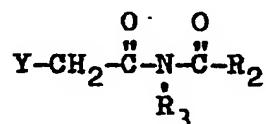
-2-

2655681

dadurch gekennzeichnet, daß man
eine Verbindung der allgemeinen Formel



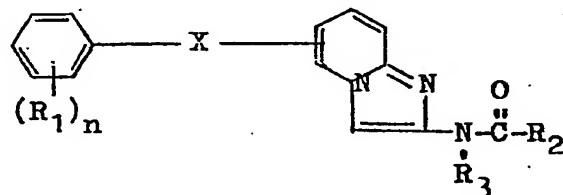
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



wobei X, R₁, R₂, R₃ und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben und Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt,

zur Umsetzung bringt.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R₁ ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy-carbonylamo- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine

15746 Y

- 3 -

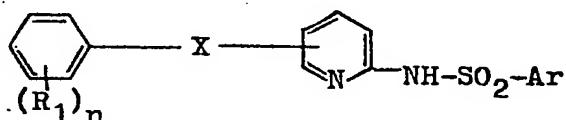
2655681

Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet,

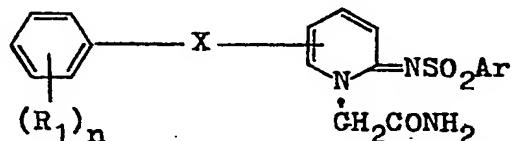
n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und R_3 ein Wasserstoffatom, ein Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest oder ein Nieder-alkylrest ist, der durch einen Nieder-alkoxyrest, einen Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein arylsulfonylgeschütztes 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel

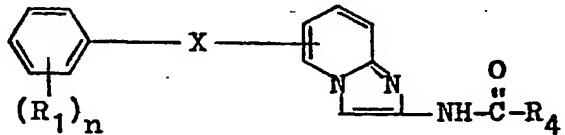


in der Ar einen Arylrest bedeutet, mit einem Halogenacetamid zu einem Acetamidoderivat der allgemeinen Formel



umgesetzt,

b) das Acetamidoderivat mit Trifluoressigsäureanhydrid oder einem Nieder-alkancarbonsäureanhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 48 -

709824 / 1058

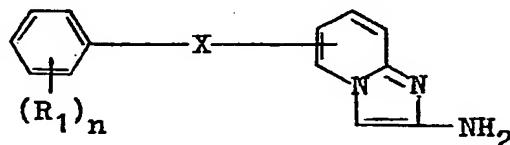
15746 Y

-4-

2655681

in der R_4 eine Trifluormethylgruppe oder ein Nieder-alkylrest ist, umsetzt,

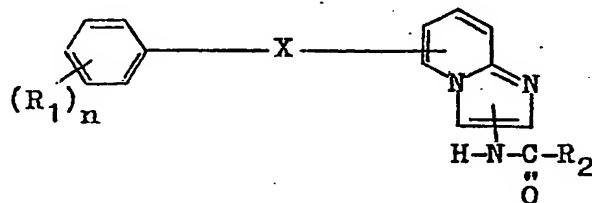
c) die genannte Verbindung mit einer wässrigen Base zu einem 2-Aminoderivat der allgemeinen Formel



hydrolysiert,

d) das 2-Aminoderivat zu einem Produkt, bei dem R_3 ein Wasserstoffatom darstellt, acyliert und
 e) gegebenenfalls die acyierte Verbindung durch Zugabe einer Base und anschließende Umsetzung mit einem R_3 -Halogenid zu einer R_3 -substituierten Verbindung alkyliert.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfanyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R_1 ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy-

15746 Y

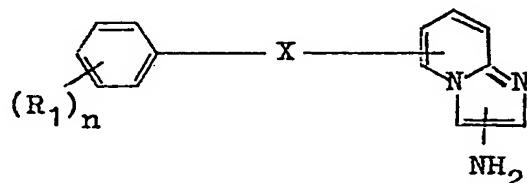
- 5 -

2655681

carbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet,

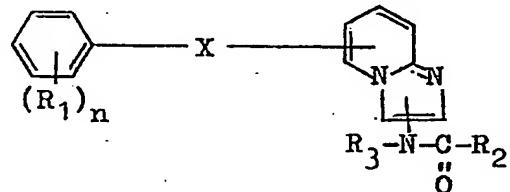
n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist, und

R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 , X und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit einem Acylierungsmittel zur Umsetzung bringt.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R_1 ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamido-gruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoxyloxy-, Nieder-alk-

15746 Y

- 6 -

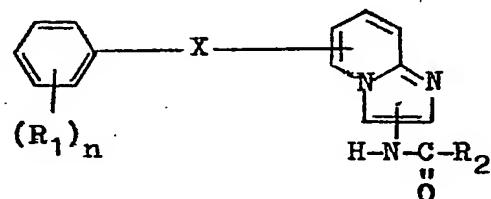
2655681

oxycarbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet,

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

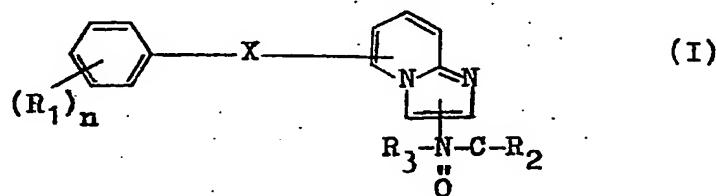
R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und R_3 ein Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest oder ein Nieder-alkylrest ist, der durch einen Nieder-alkoxyrest, einen Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substituiert ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 , X und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit einer Base umsetzt und das Reaktionsprodukt mit einem R_3 -Halogenid zur Umsetzung bringt.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

15746 Y

-7-

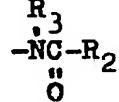
2655681

R_1 ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamido-gruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy-carbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und R_3 ein Wasserstoffatom, ein Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest oder ein Niederalkylrest ist, der durch einen Nieder-alkoxyrest, einen Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substituiert ist,

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Rest



in 2-Stellung und der die Phenylgruppe beinhaltende Substituent in 6-Stellung des Imidazo/1,2-a/pyridinmoleküls befinden.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 einen Nieder-alkoxyrest und R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Nieder-alkylrest bedeuten.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß

15746 Y

2655681

- 8 -

R_2 eine Methoxy- oder Äthoxygruppe und R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 0$ oder 1 ist.
10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 0$, X eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe und R_2 ein Nieder-alkoxyrest sind.
11. 2-Methoxycarbonylamino-6-phenylthioimidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 10.
12. 2-Methoxycarbonylamino-6-phenylsulfinylimidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 10.
13. 2-Methoxycarbonylamino-6-phenylsulfonylimidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 10.
14. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 1$ ist, R_2 einen Nieder-alkoxyrest bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom oder ein Nieder-alkylrest ist und R_1 eine(n) in 3- oder 4-Stellung des Phenylrings befindliche(n) Aminogruppe oder Nieder-alkanoylamino-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkylsulfinyl-, Mono- oder Di-nieder-alkylamino- oder Nieder-alkylrest bedeutet.
15. Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 eine(n) in 4-Stellung des Phenylrings befindliche(n) Aminogruppe oder Nieder-alkanoylamino- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet.
16. Verbindungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 eine Methoxygruppe, R_3 ein Wasserstoffatom und R_1 eine Amino-, Acetamido- oder Methoxygruppe darstellen.

15746 Y

- 9 -

2655681

17. 6-(4-Aminophenylsulfinyl)-2-(methoxycarbonylamino)-imidazo-
/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
18. 6-(4-Aminophenylthio)-2-(methoxycarbonylamino)-imidazo-
/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
19. 6-(4-Acetamidophenylsulfinyl)-2-(methoxycarbonylamino)-
imidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
20. 6-(4-Acetamidophenylthio)-2-(methoxycarbonylamino)-imi-
dazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
21. 6-(4-Methoxyphenylsulfinyl)-2-(methoxycarbonylamino)-imi-
dazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
22. 6-(4-Methoxyphenylthio)-2-(methoxycarbonylamino)-imidazo-
/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 16.
23. 6-(Methylsulfinylphenylthio)-2-(methoxycarbonylamino)-imi-
dazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.
24. 6-/4-(N-Methylamino)-phenylthio/-2-(methoxycarbonylamino)-
imidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.
25. 6-/4-(N,N-Dimethylamino)-phenylthio/-imidazo/1,2-a/pyridin,
eine Verbindung nach Anspruch 14.
26. 6-(4-Methylphenylthio)-2-(methoxycarbonylamino)-imidazo-
/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.
27. 2-/Aethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino/-6-(phenylthio)-imidazo-
/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.
28. 2-/Aethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino/-6-(phenylsulfinyl)-imi-
dazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.
29. 2-/Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino/-6-(phenylthio)-imi-

- 54 -

709824/1058

15746 Y

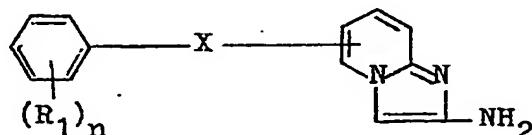
-10-

2655681

dazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.

30. 2-/Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino-7-6-(phenylsulfinyl)-
-imidazo/1,2-a/pyridin, eine Verbindung nach Anspruch 14.

31. Verbindungen der allgemeinen Formel

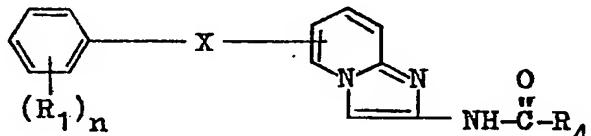


in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R₁ ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl-, Sulfonamido- oder Amino-gruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy-carbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe darstellt, und

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R₁ nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n den Wert 1 oder 2 hat.

32. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R₁ ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alk-

15746 Y

- 11 -

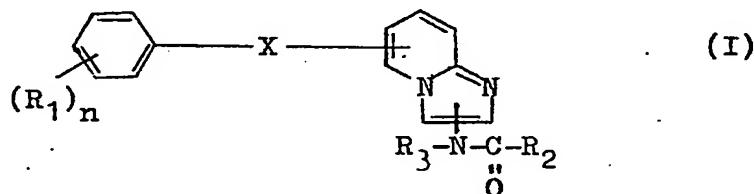
2655681

kylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl-, oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl-, Sulfonamido- oder Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylamino- rest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxycarbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe darstellt,

R_4 einen Nieder-alkylrest oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet und

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n den Wert 1 oder 2 hat.

33. Anthelmintikum, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R_1 ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Nieder-alkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxy- carbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe bedeutet,

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, die beiden Reste R_1 nicht identisch zu sein brauchen, sowie mit

15746 Y

2655681

-12-

der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und R_3 ein Wasserstoffatom, ein Nieder-alkyl- oder Niederalkenylrest oder ein Niederalkylrest ist, der durch einen Nieder-alkoxyrest, einen Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substituiert ist, neben den üblichen Hilfs- und/oder Konfektionierungsmitteln.

- - - - -

2655681

-13-

Patentanwälte:
Dr. Ing. Walter Abitz
Dr. Dieter H. Morf
Dr. Hans-A. Brauns
8 München 38, Pienzenauerstr. 29

8. DEZEMBER 1976

15 746 Y

MERCK & CO., INC.
Rahway, New Jersey, V.St.A.

Substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine

Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen aus der Klasse der Imidazo[1,2-a]pyridine, welche am Pyridinring unterschiedlich und in 2- oder 3-Stellung durch eine substituierte Aminogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen stellen wirksame Anthelmintika (Wurmmittel) dar.

Es ist somit die Aufgabe der Erfindung, neue substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine mit anthelmintischer Wirkung, Methoden zu ihrer Herstellung sowie derartige Verbindungen als Wirkstoffe enthaltende, zur Behandlung von Helminthiasis geeignete Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Die nachste-

- 1 -

709824/1058

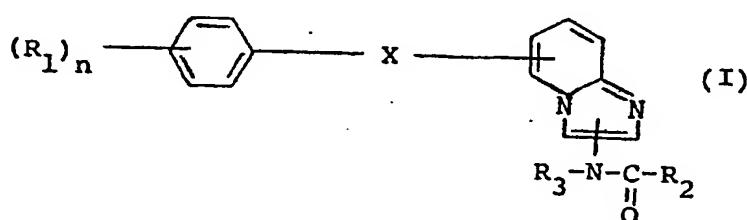
15 746 Y

-14-

2655681

hende Erfindungsbeschreibung erlaubt eine Präzisierung dieser Aufgabe.

Die neuen substituierten Imidazo[1,2-a]pyridine der Erfindung lassen sich am besten durch die allgemeine Formel I darstellen:



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

R_1 ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, einen Niederalkyl-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkoxycarbonyl-, Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfinyl-, Nieder-alkylsulfonyl- oder Nieder-alkanoylrest, eine Hydroxyl- oder Sulfonamido-gruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylsulfonamidorest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Carboxyl- oder Carboxamidogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylcarboxamido-, Nieder-alkanoyloxy-, Nieder-alkoxycarbonylamino- oder Nieder-alkanoylaminorest oder eine Cyan- oder Nitrogruppe darstellt,

n 0, 1 oder 2 ist, wobei, wenn n den Wert 2 hat, nicht beide Reste R_1 identisch zu sein brauchen, sowie mit der Maßgabe, daß, wenn X ein Sauerstoffatom darstellt, n 1 oder 2 ist,

R_2 einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkoxyrest bedeutet und

R_3 ein Wasserstoffatom, einen Nieder-alkyl- oder Nieder-alkenylrest oder einen Nieder-alkylrest bedeutet, der durch

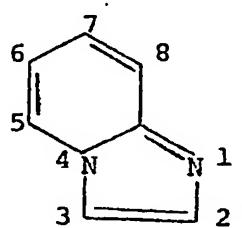
15 746 Y

2655681

-15-

einen Nieder-alkoxy- oder Nieder-alkoxycarbonylrest, eine Carboxylgruppe, einen Nieder-alkylthio-, Nieder-alkylsulfi-nyl- oder Nieder-alkylsulfonylrest, eine Aminogruppe, einen Mono- oder Di-nieder-alkylaminorest, eine Phenylgruppe oder einen Halogenphenyl- oder Nieder-alkoxyphenylrest substi-tuiert ist.

In der vorliegenden Anmeldung wird für das Imidazo[1,2-a]pyri-din-Ringsystem folgende Atomnumerierung verwendet:



Unter "Nieder-alkylresten" sind die linearen oder verzweigten Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl-, Hexyl-, Isopropyl- oder tert.-Butylgruppe, zu verstehen.

Der Ausdruck "Nieder-alkenylreste" umfaßt die Alkenylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei ungesättigten Bindungen, wie die Vinyl-, Propenyl-, Butenyl- oder Butadienylgruppe.

Mit "Nieder-alkoxyresten" sind die linearen oder verzweigten Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Butoxy-, Amyloxy-, Hexyloxy-, Isopropoxy- oder tert.-Butoxygruppe, gemeint.

Unter "Nieder-alkanoylresten" sind die Alkanoylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Acetyl-, Propionyl- oder

15 746 Y

-16-

2655681

Butyrylgruppe, zu verstehen.

Unter den Begriff "Halogenatome" fallen das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatom.

Nachstehend werden die bevorzugten Verbindungen (und damit bevorzugten Arzneimittel) der Erfindung beschrieben.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen werden einerseits jene bevorzugt, bei denen die Aminogruppe in 2-Stellung und die einen Substituenten aufweisende Phenylgruppe in 6-Stellung des Imidazo[1,2-a]pyridinmoleküls befindlich sind.

Andererseits werden jene Verbindungen der Erfindung bevorzugt, bei denen R_2 einen Nieder-alkoxyrest, insbesondere eine Methoxy- oder Äthoxygruppe, und R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Nieder-alkylrest, insbesondere eine Methyl- oder Äthylgruppe, darstellen.

Ferner werden jene erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, bei denen $n = 0$ oder 1 ist. X in der allgemeinen Formel (I) ist vorzugsweise eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, insbesondere eine Sulfinylgruppe.

Wenn $n = 1$ ist, stellt R_1 vorzugsweise eine Aminogruppe oder einen Nieder-alkanoylamino-, Nieder-alkoxy-, Nieder-alkylsulfinyl-, Mono- oder Di-nieder-alkylamino- oder Nieder-alkylrest dar, wobei sich diese Substituenten in 3- oder 4-Stellung des Phenylrings befinden.

Unter den vorgenannten Substituenten bevorzugt werden die Aminogruppe und Nieder-alkanoylamino- und Nieder-alkoxyreste, welche sich in 4-Stellung des Phenylrings befinden.

Besonders bevorzugt werden jene Verbindungen, bei denen X eine

15 746 Y

2655681

- 17 -

Sulfinylgruppe, n = 0 oder 1, R₂ eine Methoxygruppe und R₃ ein Wasserstoffatom sind, die substituierte Aminogruppe sich in 2-Stellung befindet und R₁ eine Amino-, Acetamido- oder Methoxygruppe darstellt, die sich in 4-Stellung der Phenylgruppe befindet, welche ihrerseits die 6-Stellung der Imidazo[1,2-a]pyridingruppe einnimmt.

Die am meisten bevorzugte Verbindung ist 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Weitere spezielle Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind:

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Äthoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-acetamidophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-acetamidophenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-acetamidophenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-aminophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-aminophenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-aminophenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-methoxyphenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-methoxyphenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

15 746 Y

- 18 -

2655681

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-methoxyphenylsulfonyl)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-methylsulfinylphenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-methylsulfinylphenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-sulfophenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-[p-N,N-dimethylsulfonamido-(phenylthio)]-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-sulfonamidophenylthio)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(m-trifluormethylphenyl)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-p-carboxyphenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-acetoxyphenylthio)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-hydroxyphenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-cyanphenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-aminophenylsulfinyl)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-[4-(N,N-dimethyl)-phenylsulfinyl]-imidazo[1,2-a]pyridin,

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-methylphenylsulfinyl)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo-[1,2-a]pyridin,

- 6 -

709824/1058

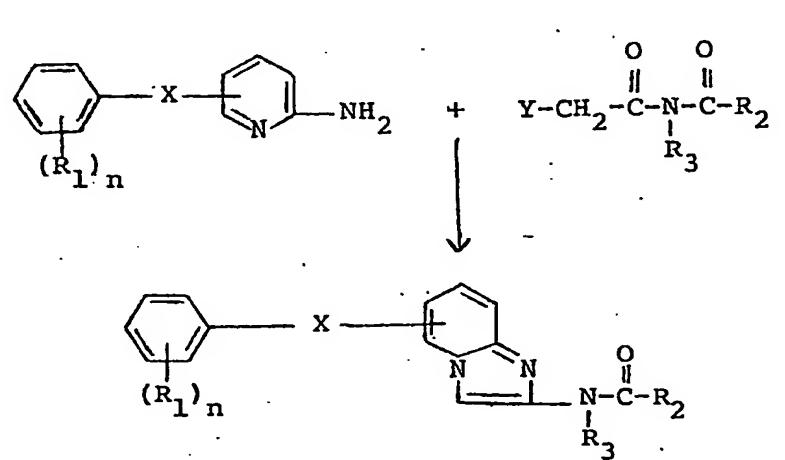
15 746 Y

2655681

-19-

2-[Äthyl-N-(acetoxy carbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,
 2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,
 2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,
 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-aminophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin,
 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-aminophenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin,
 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin und
 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen sich die Amido-gruppe in 2-Stellung des Imidazo[1,2-a]pyridinmoleküls befindet, werden durch Umsetzung eines passend substituierten 2-Aminopyridins gemäß folgendem Reaktionsschema hergestellt:



- 7 -

709824 / 1058

15 746 Y

2655681

-20-

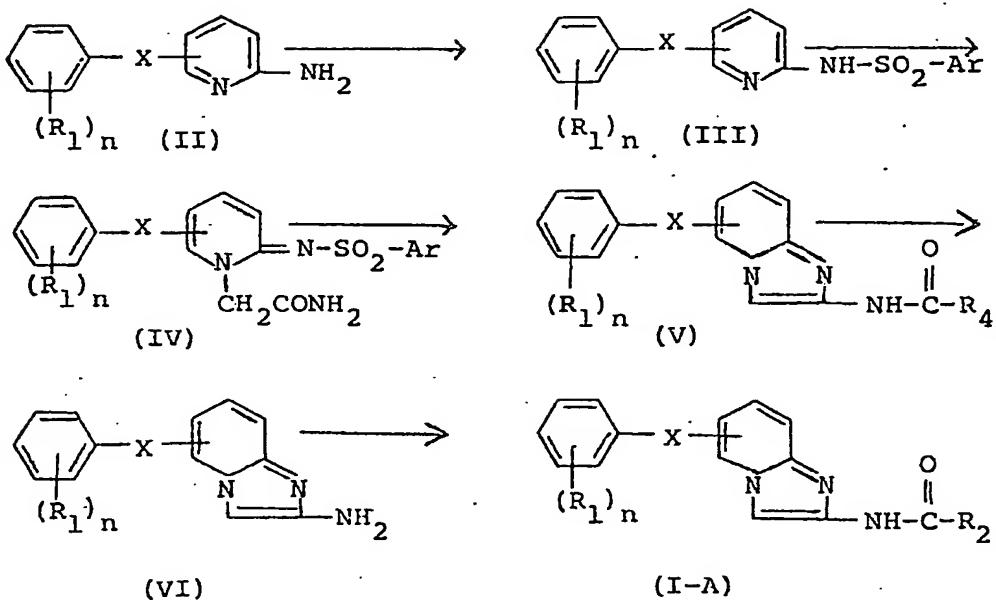
wobei X, R₁, R₂, R₃ und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben und Y ein Halogenatom, d.h. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt. Man vermengt die Reaktionskomponenten in einem Lösungsmittel, das zur Erzielung optimaler Resultate ein polares, aprotisches Lösungsmittel sein soll. Spezielle Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Acetonitril, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid, Dimethylacetamid und Dimethoxyäthan. Die Umsetzung kann während eines Zeitraums von 1 bis 50 Std. bei Temperaturen von 50 bis 150°C durchgeführt werden; vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch jedoch 1 bis 24 Std. auf 75 bis 100°C erhitzt. Das Umsetzungsprodukt wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Wahlweise können die Verbindungen der Erfindung hergestellt werden, indem man das Metallsalz eines geschützten 2-Aminopyridinderivats mit einem Halogenacetamid umsetzt und das erhaltene Produkt mit einem Ringschlußreagens, wie Trifluoressigsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid, zur Reaktion bringt. Dieser Methode liegt das folgende Reaktionsschema zugrunde:

15 746 Y

-24-

2655681



wobei X, R₁, R₂ und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, Ar eine Aryl-Schutzgruppe darstellt und R₄ ein Nieder-alkylrest oder eine Trifluormethylgruppe ist.

Die 2-Aminofunktion der Verbindung (II) wird, wie die erste Stufe der Umsetzung zeigt, mit einem Arylsulfonylrest geschützt. Man verwendet zu diesem Zweck vorzugsweise die p-Tolylsulfonylgruppe, welche durch Umsetzung der Verbindung (II) mit p-Tolylsulfonylchlorid eingeführt wird. Wahlweise kann man auch ein geeignet substituiertes 2-Chlorpyridin mit einem Metallsalz von p-Tolylsulfonamid umsetzen. Die Reaktion mit p-Tolylsulfonylchlorid erfolgt im allgemeinen während 30 Min. bis 12 Std. bei Raumtemperatur bis 100°C in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin. Die Umsetzung mit p-Tolylsulfonamid wird gewöhnlich während 1 bis 12 Std. bei Temperaturen von 50 bis 150°C in einem polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, vorgenommen.

15 746 Y

-22-

2655681

Die geschützte Verbindung (III) wird nach Umwandlung in das entsprechende Metallsalz mit einem Halogenacetamid zur Umsetzung gebracht. Die Herstellung des Metallsalzes, vorzugsweise eines Alkalimetallsalzes, erfolgt durch Umsetzung des geschützten Pyridinderivats (III) mit einem Metallhydrid während 30 Min. bis 6 Std. bei Raumtemperatur bis 100°C in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid. Das Metallsalz wird hierauf mit einem Halogenacetamid, vorzugsweise Chloracetamid, umgesetzt. Die Reaktion erfolgt während 30 Min. bis 6 Std. bei Raumtemperatur bis 100°C. Das Umsetzungsprodukt (IV) wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Das geschützte 1-Acetamido-2-aminopyridin (IV) wird durch Umsetzung mit einem geeigneten Ringschlußreagens cyclisiert. Man verwendet zu diesem Zweck vorzugsweise Trifluoressigsäureanhydrid, obwohl auch Nieder-alkancarbonsäureanhydride geeignet sind. Das Anhydrid wird im allgemeinen in hohem Überschuß eingesetzt, so daß es auch als Lösungsmittel dient. Es ist somit kein gesondertes Lösungsmittel erforderlich; die Umsetzung wird während 30 Min. bis 6 Std. bei Raumtemperatur bis 100°C durchgeführt. Im allgemeinen ist die Reaktion innerhalb von 1 bis 3 Std. bei 40 bis 75°C abgeschlossen.

Die Acetamidogruppe der Verbindung (V) wird mit Hilfe einer wässrigen Base zur Aminogruppe hydrolysiert. Zur Herstellung des 2-Aminoderivats (VI) genügt es im allgemeinen, die Verbindung (V) bei Raumtemperatur bis 50°C in einer wässrigen Lösung oder Suspension eines Alkalihydroxids, -carbonats, oder -bicarbonats zu rühren.

Das 2-Aminoderivat läßt sich durch Acylierung leicht in die erfindungsgemäßen 2-Amidoderivate (I-A) überführen. Zu diesem Zweck eignen sich Acylierungsmittel, welche die funktionelle Gruppe

15 746 Y

- 23 -

2655681



enthalten, beispielsweise Acylhalogenide, Anhydride oder Halogenameisensäurealkylester. Die Umsetzung ist im allgemeinen nach 5 Min. bis 2 Std. bei Raumtemperatur bis 50°C abgeschlossen. In bestimmten Fällen verläuft die Reaktion anfangs exotherm, was eine äußere Kühlung erforderlich macht. Wenn bei der Umsetzung eine Halogenwasserstoffsäure freigesetzt wird (beispielsweise bei Verwendung eines Säurehalogenids oder Halogenameisensäureesters), ist es ferner zweckmäßig, dem Reaktionsgemisch pro Mol dieser Säure ein Mol einer Base einzuverleiben. Für diesen Zweck geeignet sind anorganische Basen, wie Alkalicarbonate oder -bicarbonate, und organische Basen, wie tertiäre Amine, z.B. Pyridin oder Triäthylamin. Die Produkte (I-A) werden nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Die Verbindungen, bei denen R_3 ein Wasserstoffatom darstellt (I-A), lassen sich durch Alkylierung leicht in die Verbindungen überführen, bei denen R_3 einen (von Wasserstoff verschiedenen) Substituenten darstellt.

Im allgemeinen werden die Verbindungen (I-A) durch Umsetzung mit einer Base in ein Metallsalz, vorzugsweise ein Alkalisalz, wie ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz, übergeführt. Als Basen bevorzugt werden die Alkalihydride und -hydroxide sowie Butyllithiumdiisopropylamid. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid, durchgeführt. Im allgemeinen ist jedoch eine Maximaltemperatur von etwa 100°C ausreichend. Die Umsetzung ist gewöhnlich nach 5 Min. bis 2 Std. abgeschlossen.

- 11 -

709824 / 1058

15 746 Y

-24-

2655681

Das Metallsalz der Verbindung (I-A) wird hierauf zur Herstellung der R_3 -substituierten Verbindungen mit einem einen Rest R_3 aufweisenden Halogenid umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen im selben Reaktionsgefäß, welches für die Synthese des Metallsalzes verwendet wurde. Man braucht das Metallsalz im allgemeinen nicht zu isolieren; es ist dann zweckmäßig, das R_3 -Halogenid direkt dem Metallsalz-Reaktionsgemisch einzuverleiben. Die Umsetzung ist im allgemeinen nach 1 bis 48 Std. bei 0 bis 100°C abgeschlossen; vorzugsweise wird die Umsetzung jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Produktisolierung erfolgt nach herkömmlichen Methoden.

Bestimmte in der vorstehend beschriebenen Weise hergestellte Aminopyridine (II) können ferner - entweder vor oder nach dem Ringschluß - in andere Verbindungen übergeführt werden. Ob die Umwandlung einer bestimmten Gruppe zu einer anderen Gruppe vor oder nach dem Ringschluß erfolgt, wird durch Faktoren, wie die Zweckmäßigkeit, die Reaktionsfähigkeit der Ausgangsverbindungen, Nebenreaktionen sowie die Verfügbarkeit und Notwendigkeit von Schutzgruppen bestimmt. Sehr häufig kann eine bestimmte, zur Bildung eines speziellen Restes R_1 oder R_3 führende Reaktion ebenso gut vor oder nach dem Ringschluß vorgenommen werden. Die Sulfidderivate können beispielsweise selektiv zu den Sulfinylderivaten oder zu den Sulfonen oxidiert werden. Die zur Herstellung der Sulfoxide eingesetzten Oxidationsmittel sollen milde Reagentien, wie *m*-Chlorperbenzoësäure oder Peressigsäure, darstellen. Stärkere Oxidationsmittel können zur Herstellung der Sulfone eingesetzt werden; spezielle Beispiele dafür sind Trifluorperessigsäure und Wasserstoffperoxid.

Bestimmte Reste R können ferner in andere Reste R umgewandelt werden. Man kann diese Umwandlungen in einer frühen Stufe der Synthese, um die verschiedenen Ausgangsverbindungen

15 746 Y

-25-

2655681

(Verbindungen II) zu erzeugen, oder am Endprodukt vornehmen. Die Beantwortung der Frage, wann eine solche Reaktion bzw. Umwandlung erfolgen soll, hängt - wie erwähnt - von zahlreichen Faktoren, wie der Zweckmäßigkeit, der Reaktionsfähigkeit der Ausgangsverbindungen, Nebenreaktionen oder der Verfügbarkeit und Notwendigkeit von Schutzgruppen, ab.

Eine Nitrogruppe am Phenylring kann beispielsweise auf katalytischem oder chemischem Wege zur Aminogruppe reduziert werden. Eine wirksame Methode zur Bildung der Aminogruppe beruht auf dem Einsatz von Katalysatoren, wie aktiven Metallen (insbesondere Palladium) auf einem inerten Substrat (wie Kohle), in einer Wasserstoffatmosphäre. Die Umsetzung wird in der Regel bei Raumtemperatur durchgeführt und ist dann abgeschlossen, wenn das Reaktionsgemisch keinen Wasserstoff mehr absorbiert.

Die unsubstituierten Phenoxy- oder Phenylthiogruppen der Verbindungen (I) oder (II) können mit Chlorsulfonsäure chlorsulfoniert werden. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei verminderten Temperaturen (vorzugsweise im Bereich von -20 bis 10°C) durchgeführt. Gegebenenfalls verwendet man ein Lösungsmittel; vorzugsweise wird jedoch ohne Lösungsmittel gearbeitet. Die Umsetzung ist nach etwa 2 bis 48 Std. abgeschlossen. Die erhaltene Chlorsulfonsäure wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Anschließend kann durch Umsetzung der Chlorsulfonsäure mit Wasser und einer Base (wie einem Alkalibicarbonat) die Sulfonsäure- bzw. Sulfogruppe erzeugt werden. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur bis 100°C vorgenommen und ist nach 1 bis 24 Std. abgeschlossen.

Man kann die Chlorsulfonsäureverbindung auch zur Herstellung des Sulfonamids oder seines N-Nieder-alkyl- oder N,N-Di-nie-

- 13 -

709824/1058

15 746 Y

- 26 -

2655681

der-alkyl-derivats mit Ammoniak oder einem Mono- oder Di-nieder-alkylamin umsetzen. Die Reaktion wird im allgemeinen bei 0 bis 100°C (gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie einem Nieder-alkanon oder Wasser) durchgeführt. Um das bei der Umsetzung freigesetzte Mol HCl zu neutralisieren, setzt man das Amin im Überschuß ein. Gegebenenfalls wird für diesen Zweck ein basisches Lösungsmittel, wie Pyridin oder Triäthylamin, verwendet. Die Reaktion ist nach 1 bis 24 Std. abgeschlossen; die Produktisolierung erfolgt nach herkömmlichen Methoden.

Der Nieder-alkoxycarbonylrest lässt sich leicht zur Carboxylgruppe verseifen. Bevorzugt wird dabei die Säurekatalyse unter Verwendung von verdünnten Halogenwasserstoffsäuren (vorzugsweise Salzsäure) oder anderen Mineralsäuren bei Temperaturen von 50 bis 100°C. Die Reaktion ist nach 1 bis 24 Std. abgeschlossen; das Produkt wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Die Aminophenylgruppe lässt sich über ein Diazoniumsalz und ein Fluoboratsalz leicht in einen Nieder-alkanoyloxyrest überführen. Das Diazoniumsalz wird in sauren Medien (wie einer Mineralsäure, vorzugsweise Salzsäure) mit Hilfe eines Alkalinitrits (vorzugsweise Natriumnitrit) bei -20 bis 10°C hergestellt. Das Diazoniumsalz wird dann mit Fluoborsäure bei -20 bis 10°C in das Fluoboratsalz übergeführt. Das Salz wird isoliert und bei Temperaturen von 50°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches während 30 Min. bis 6 Std. mit einer Nieder-alkancarbonsäure umgesetzt. Das Produkt wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Das vorgenannte Fluoboratsalz kann ferner mit einem Alkali- oder Erdalkalicyanid zum Cyanderivat umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel (vorzugsweise Dimethylsulfoxid) und läuft innerhalb von 10 Min. bis

15 746 Y

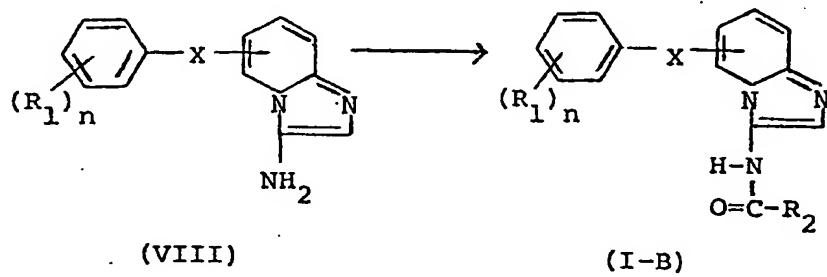
2655681

- 21 -

4 Std. bei Temperaturen von 0°C bis Raumtemperatur vollständig ab. Bei der anfänglichen Vermengung der Ausgangsverbindungen kann eine Exothermie festgestellt werden, die sich jedoch durch äußere Kühlung leicht in Grenzen halten lässt.

Der Nieder-alkanoyloxyrest kann anschließend leicht zur Hydroxylgruppe verseift (hydrolysiert) werden, beispielsweise mit Hilfe von Basen als Katalysatoren. Als Basen eignen sich z.B. generell Alkalihydroxide, -carbonate oder -bicarbonate; bevorzugt werden jedoch Alkalihydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen sich die Amidogruppe in 3-Stellung der Imidazo[1,2-a]pyridinmoleküle befindet, werden durch Acylierung eines passend substituierten 3-Aminoderivats gemäß folgendem Reaktionsschema hergestellt:



wobei X, R₁, R₂ und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben. Die vorgenannte Acylierung wird mit Hilfe von Acylierungsmitteln, wie Säure- bzw. Acylhalogeniden, Anhydriden oder Halogenameisensäurealkylestern (Alkylhaloformaten), durchgeführt. Es werden die gleichen Methoden angewendet, wie sie für die Herstellung der Verbindungen (I-A) aus den Verbindungen (VI) beschrieben wurden. Die Iso-

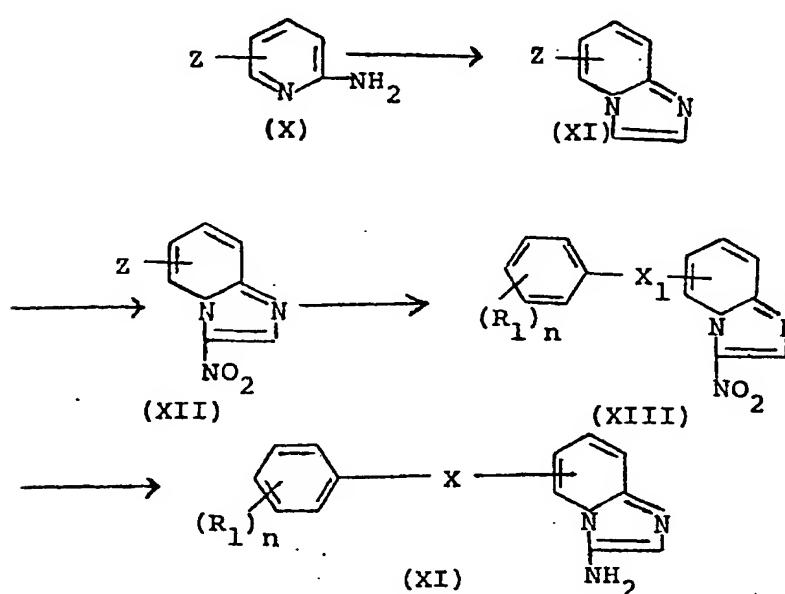
15 746 Y

2655681

-28-

lierung der Produkte (I-B) erfolgt nach herkömmlichen Methoden. Die R_3 -substituierten Verbindungen können nach der vorstehend beschriebenen Methode aus den Verbindungen (I-B) über die Metallsalz-Zwischenprodukte erzeugt werden.

Die im vorgenannten Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen (VIII) werden aus einem Halogen-2-aminopyridin gemäß folgendem Reaktionsschema hergestellt:



wobei R_1 , X_1 , Z und n jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben.

In der ersten Stufe dieses Verfahrens wird ein 2-Aminojod- oder -brompyridin (X) mit einem Halogenacetaldehyd, vorzugsweise Chloracetaldehyd oder Bromacetaldehyd, umgesetzt. Die Halogenacetaldehyde sind im allgemeinen lediglich in Form ihrer Acetale verfügbar, welche vor den Umsetzungen mit dem 2-Aminopyridinderivat mit einer Säure hydrolysiert werden

- 16 -

709824 / 1058

15 746 Y

- 29 -

2655681

(wobei der jeweilige Halogenacetaldehyd freigesetzt wird). Nach Bedarf kann zur pH-Regelung ein Puffer zugesetzt werden. Die Hydrolyse wird im allgemeinen bei Temperaturen von 50°C bis zur Rückflußtemperatur durchgeführt und ist in der Regel nach weniger als 1 Std. abgeschlossen. Der freie Halogenacetaldehyd wird sobald wie möglich mit dem 2-Aminohalogenpyridin umgesetzt. Die Reaktion erfolgt bei Temperaturen von 50°C bis zur Rückflußtemperatur, und zwar in der Regel in einem Gemisch aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser, wie einem Nieder-alkanol und Wasser. Die Umsetzung ist im allgemeinen nach 5 Min. bis 2 Std. abgeschlossen; das erhaltene Brom- oder Jodimidazo[1,2-a]pyridin (XI) wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Die Verbindung (XI) wird dann nach herkömmlichen Methoden zur Verbindung (XII), d.h. dem 3-Nitroimidazo[1,2-a]pyridin, nitriert. Für die Nitrierung verwendet man vorzugsweise ein Gemisch aus jeweils konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure. Die Umsetzung erfolgt während 10 Min. bis 2 Std. bei 0 bis 50°C. In der Regel ist es zweckmäßig, die Temperatur während der Anfangsperiode der Umsetzung bei 0 bis 20°C zu halten und nach beendeter Zugabe auf 20 bis 50°C zu erhöhen. Die Isolierung des Produkts (XII) erfolgt nach herkömmlichen Methoden.

Die Nitroverbindung wird anschließend mit einem passend substituierten Metallsalz von Phenol oder Thiophenol nach denselben Methoden, wie sie zur Umwandlung der Verbindungen (VII) und (VIII) zur Verbindung (II) angewendet werden, zur Umsetzung gebracht.

Die Verbindung (VIII) wird sodann - vorzugsweise katalytisch mit Wasserstoff - zum Aminoderivat (IX) reduziert. Die Reduktion wird - vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur - so lange vorgenommen, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Das Pro-

15 746 Y

- 30 -

2655681

dukt wird nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen den optimalen Weg zur Realisierung der Erfindung; sie dienen jedoch ausschließlich der Erläuterung und sind keinesfalls im einschränkenden Sinne aufzufassen.

B e i s p i e l 1

2-Amino-5-phenylthiopyridin

- A) 11 g (0,05 Mol) 2-Amino-5-jodpyridin, 7,2 ml (0,07 Mol) Thiophenol, 3,8 g (0,07 Mol) Natriummethylat, 1 g Kupferpulver und 100 ml Methanol werden in einer glasausgekleideten Bombe 12 Std. auf 150°C erhitzt. Anschließend dampft man das Reaktionsgemisch zur Trockene ein, extrahiert mit Chloroform und dampft die Extrakte im Vakuum zur Trockene ein. Dabei erhält man 15 g eines Rohprodukts. Dieses wird an 600 g Kieselgel chromatographiert, wobei man mit Methylendichlorid und einem Äthylacetat/Methylendichlorid (50:50)-Gemisch eluiert. Man erhält 6,5 g 2-Amino-5-phenylthiopyridin vom Fp. 127 bis 129°C.
- B) Eine Suspension von 12 g (0,081 Mol) Kaliumphenylthiolat und 10 g (0,058 Mol) 2-Amino-5-brompyridin in 50 ml 1-Methyl-2-pyrollidinon wird 4 1/2 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in 500 ml eines Eis/Wassergemisches eingegossen. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus einem Chloroform/Hexan-Gemisch umkristallisiert. Dabei erhält man 5,8 g Amino-5-phenylthiopyridin.

15 746 Y

-31-

2655681

B e i s p i e l 22-(Methoxycarbonylamino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridinA) 6-Phenylthio-2-p-toluolsulfonamidopyridin

Eine Suspension von 92,4 g (0,457 Mol) 2-Amino-5-phenylthiopyridin und 79,3 g (0,416 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid in 600 ml Pyridin wird 1 Std. am Dampfbad erhitzt, abgekühlt und mit 3 Ltr. Eiswasser verdünnt. Der entstehende Feststoff wird isoliert. Man wäscht das Produkt (Fp. 120 bis 127°C) mit Wasser aus und trocknet es im Vakuum bei 60°C. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man reines 6-Phenylthio-2-p-toluolsulfonamidopyridin vom Fp. 128 bis 130°C.

B) 1-(Carbamylmethyl)-6-(phenylthio)-2-(p-toluolsulfonamido)-pyridin

Eine Lösung von 6,45 g (0,018 Mol) 6-Phenylthio-2-p-toluolsulfonamidopyridin in 30 ml Dimethylformamid wird portionsweise mit 0,812 g (0,02 Mol) einer 57%igen Natriumhydriddispersion versetzt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, erwärmt man das Reaktionsgemisch 5 Min. auf 100°C. Anschließend kühlt man die Suspension ab und versetzt sie mit 1,87 g (0,020 Mol) Chloracetamid. Dann wird das Reaktionsgemisch 2 Std. auf 100°C erhitzt, abgekühlt und in 300 ml Eiswasser gegossen. Das Produkt wird abfiltriert, gut mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man 4,7 g reines 1-(Carbamylmethyl)-6-(phenylthio)-2-(p-toluolsulfonamido)-pyridin vom Fp. 164 bis 165°C.

C) 6-(Phenylthio)-2-(trifluoracetamido)-imidazo[1,2-a]pyridin

Man suspendiert 0,500 g 1-Carbamylmethyl-6-phenylthio-2-p-toluolsulfonamidopyridin in 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid und kocht die Suspension 90 Min. unter Rückfluß. Dann dampft

15 746 Y

-32-

2655681

man den Ansatz ein, versetzt den Rückstand mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung und extrahiert die erhaltene Suspension dreimal mit Methylendichlorid. Bei der Vakuumabdampfung des Lösungsmittels vom Extrakt erhält man 6-(Phenylthio)-2-(trifluoracetamido)-imidazo[1,2-a]pyridin.

D) 2-Acetamido-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

30 g 1-Carbamylmethyl-6-phenylthio-2-p-toluolsulfonamido-pyridin werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man das überschüssige Essigsäureanhydrid ab, löst den Rückstand in 10 ml Äthanol und verdünnt die Lösung mit 2,5n Natronlauge. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man reines 2-Acetamido-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 257 bis 259°C.

E) 2-Amino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 0,2 g 6-(Phenylthio)-2-(trifluoracetamido)-imidazo[1,2-a]pyridin in 1 ml 2,5n wäßriger Natronlauge wird 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Methylendichlorid, wäscht die Extrakte mit Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Beim Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 2-Amino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 110 bis 112°C.

Die Hydrolyse des in Teil D) dieses Beispiels erhaltenen 2-Acetamidoderivats erfolgt durch 2 Std. langes Erhitzen von 300 mg dieses Derivats mit 12 ml 30%iger wäßriger Natronlauge auf 130°C. Durch Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in der vorgenannten Weise erhält man das gewünschte Amin.

15 746 Y

- 33 -

2655681

F) 2-(Methoxycarbonylamino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Man suspendiert 0,2 g 2-Amino-6-(phenylthio)-imidazo-[1,2-a]pyridin in 2,2 ml Wasser und versetzt die Suspension tropfenweise mit 0,014 g Chlorameisensäuremethylester. Dann führt man das Reaktionsgemisch 30 Min. bei Raumtemperatur und fügt hierauf 0,111 g festes Natriumbicarbonat in Form kleiner Teilmengen hinzu. Danach werden die Feststoffe abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man das reine 2-Methoxycarbonylamino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 247 bis 249°C.

B e i s p i e l 32-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridinA) Methylchloracetylcarbamat

Eine Suspension von 122,6 g 2-Chloracetamid in 300 ml Dichloräthan wird auf 0°C abgekühlt und auf einmal mit 200 g Oxalylchlorid versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und sodann 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf 5 bis 10°C ab und tropft 68 ml Methanol zu. Die Reaktion ist exotherm und erfordert eine äußere Kühlung, damit die Temperatur unterhalb 15°C gehalten wird. Die Methanolzugabe nimmt 45 Min. in Anspruch. Wenn die Zugabe beendet ist, wird das Reaktionsgemisch 10 Min. gerührt und danach filtriert. Der feste Filterrückstand wird einmal mit Dichloräthan und dreimal mit Äther ausgewaschen und getrocknet. Dabei erhält man 129,2 g Methylchloracetylcarbamat vom Fp. 132 bis 134°C. Durch Umkristallisation aus Methylendichlorid erhält man die reine Verbindung vom Fp. 142 bis 144°C.

15 746 Y

- 34 -

2655681

B) 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin

2 g 2-Amino-6-phenylthiopyridin (hergestellt gemäß Beispiel 2) und 2,59 g Methylchloracetylcarbamat in 10 ml Hexamethylphosphoramid werden 5 Std. auf 100°C erhitzt. Nach der Abkühlung verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtriert die Feststoffe ab und wäscht sie mit Wasser, Äthanol und zuletzt mit Methylendichlorid aus. Man erhält 1,3 g 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 244 bis 246°C.

Wahlweise kann man 116,5 g (0,577 Mol) 2-Amino-5-phenylthiopyridin, 92,9 g (0,615 Mol) Methylchloracetylcarbamat und 1572 ml Dimethoxyäthan 92 Std. unter Rückfluß kochen. Das Reaktionsgemisch wird sodann abgekühlt und mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt. Man filtriert das feste Material ab, wäscht es zweimal mit Äther aus, suspendiert es in 800 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und röhrt die Suspension 30 Minuten. Dann wird die Suspension filtriert und der feste Filterrückstand zweimal mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Der trockene Filterkuchen wird mit 1 Ltr. Methylendichlorid gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Dabei erhält man 43,5 g 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 246 bis 248°C.

Beispiel 45-(p-Acetamidophenylthio)-2-aminopyridin

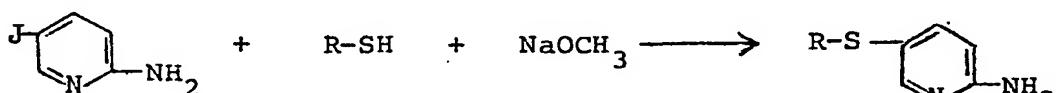
Unter Einsatz von 5,5 g (0,25 Mol) 2-Amino-5-jodpyridin, 5,02 g (0,03 Mol) 4-Acetamidothiophenol, 1,6 g Natrium-methylat und 800 mg Kupfer erhält man unter denselben Bedingungen wie in Beispiel 1(A) 5,8 g 5-(p-Acetamidophenyl)-5-(p-acetamidophenylthio)-2-aminopyridin vom Fp. 178 bis 179°C.

15 746 Y

- 35 -

2655681

Nach den vorstehend beschriebenen Methoden können weitere 2-Aminopyridinderivate hergestellt werden. In der nachstehenden Tabelle sind die Reste R, das Gewicht der Reaktionskomponenten und der Schmelzpunkt des nach der folgenden Reaktion erhaltenen Produkts angeführt:



(A)

(B)

(C)

(D)

R	Gewicht von A	Gewicht von B	Gewicht von C	Fp. von D
	22 g	14,8 g	6,48 g	141 bis 143°C
	5,5 g	4,59 g	1,62 g	150 bis 151°C
	11,0 g	9,8 g	3,78 g	107 bis 111°C

15 746 Y

• 36 •

R	Gewicht von A	Gewicht von B	Gewicht von C	Fp. von D
	11,0 g	9,8 g	2,90 g	
	11,0 g	9,8 g	2,97 g	89 bis 95°C
	11,0 g	9,8 g	3,78 g	
	11,0 g	9,8 g	3,78 g	106 bis 112°C
	11,0 g	8,5 g	2,97 g	90 bis 119°C
	5,0 g	5,0 g	1,7 g	124 bis 128°C

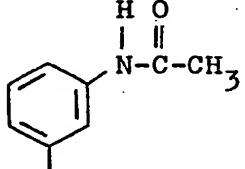
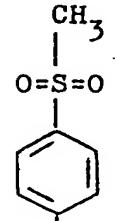
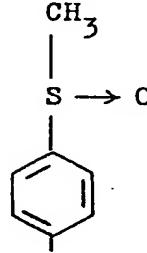
- 24 -

709824/1050

15 746 Y

265568 I

- 37 -

R	Gewicht von A	Gewicht von B	Gewicht von C	Fp. von D
	5,50 g	5,02 g	1,62 g	139 bis 141°C
	5,0 g	6,0 g	1,7 g	150 bis 151°C
	5,0 g	5,48 g	1,7 g	amorph

- 25 -

709824 / 1058

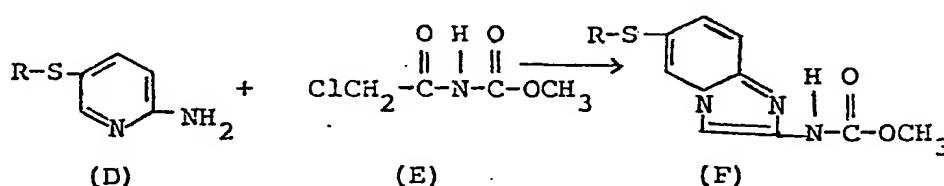
15 746 Y

- 38 -

2655681

Beispiel 5

Die 2-Aminopyridinderivate von Beispiel 4 werden gemäß Beispiel 3(B) mit Hilfe von Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid cyclisiert. In der nachstehenden Tabelle sind das Gewicht der Reaktionskomponenten und der Schmelzpunkt des nach der folgenden Reaktion erhaltenen Produkts angeführt:



R	Gewicht von D	Gewicht von E	Fp. von F
	2,16 g	1,8 g	232 bis 234°C
	0,245 g	0,197 g	246 bis 248°C
	2,3 g	1,8 g	228 bis 230°C

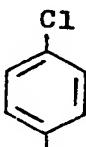
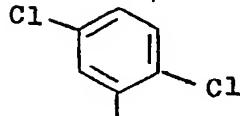
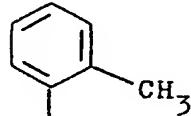
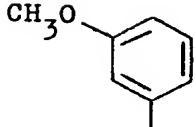
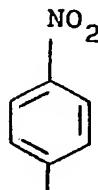
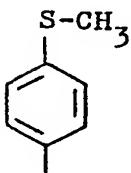
- 26 -

709824 / 1058

15 746 Y

2655681

39-

R	Gewicht von D	Gewicht von E	Fp. von F
	1,18 g	1,8 g	232 bis 234°C
	2,7 g	1,8 g	240°C (Zers.)
	2,16 g	1,8 g	230 bis 232°C
	2,3 g	1,8 g	212 bis 213°C
	2,47 g	1,8 g	275 bis 277°C
	1,0 g	0,727 g	222°C (Zers.)

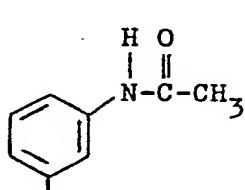
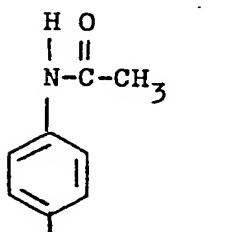
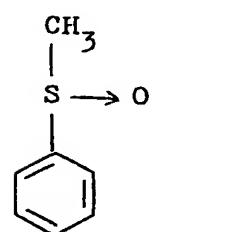
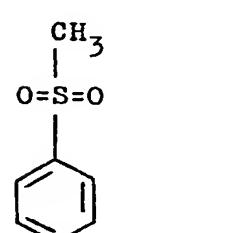
- 27 -

709824 / 1058

15 746 Y

2655681

- 40 -

R	Gewicht von D	Gewicht von E	Fp. von F
	1,30 g	0,98 g	247 bis 248°C
	4,49 g	3,38 g	245°C (Zers.)
	1,0 g	0,575 g	255°C (Zers.)
	1,0 g	0,54 g	268°C (Zers.)

- 28 -

709824 / 1058

15 746 Y

-41-

2655681

B e i s p i e l 62-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-aminophenylthio)-imidazo-[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 0,13 g 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-nitrophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 30 ml Eisessig wird bei einem Wasserstoffdruck von 2,81 kp/cm² (40 psi) mit 0,13 g 5%iger Palladium-Aktivkohle hydriert. Wenn die Wasserstoffaufnahme beendet ist, filtriert man den Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Man röhrt den Rückstand mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, filtriert die erhaltenen Feststoffe ab, wäscht sie mit Wasser aus und trocknet sie im Vakuum. Das Produkt schmilzt bei 120 bis 175°C. Das Massenspektrum bestätigt das Vorhandensein des Molekülions des Produkts.

B e i s p i e l 7

Weitere 2-Aminopyridine werden nach denselben Methoden unter Verwendung folgender Reagentien hergestellt:

(A) 2-Amino-5-(p-carbomethoxyphenylthio)-pyridin

aus p-Carbomethoxybenzolthiol	10,09 g
5-Jod-2-aminopyridin	11,0 g
Natriummethylat	3,24 g
Kupfer	1,6 g

(B) 5-(Acetylphenylthio)-2-aminopyridin

aus 4-Mercaptoacetophenon	9,13 g
5-Jod-2-aminopyridin	11,0 g
Natriummethylat	3,24 g
Kupfer	1,6 g

15 746 Y

-42-

2655681

(C) 5-(p-Acetamidophenylthio)-2-aminopyridin

aus 4-Mercaptobenzamid	7,27 g
5-Jod-2-aminopyridin	11,0 g
Natriummethylat	3,24 g
Kupfer	1,6 g

(D) 2-Amino-5-(dimethylcarboxamidophenylthio)-pyridin

aus N,N-Dimethyl-4-mercaptobenzamid	10,87 g
5-Jod-2-aminopyridin	11,0 g
Natriummethylat	3,24 g
Kupfer	1,6 g

(E) 2-Amino-5-(4-methoxycarbonylaminophenylthio)-pyridin

aus 4-Methoxycarbonylaminophenylthiol	10,15 g
5-Jod-2-aminopyridin	11,0 g
Natriummethylat	3,24 g
Kupfer	1,6 g

B e i s p i e l 8Ringschluß zu Imidazo[1,2-a]pyridin

A) Durch Umsetzung von 10,4 g des Produkts von Beispiel 7(A) mit 6,08 g Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 3(B) wird 2-(Methoxycarbonyl-amino)-6-(p-carbomethoxyphenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin hergestellt.

B) Durch Umsetzung von 9,77 g des Produkts von Beispiel 7(B) mit 6,08 g Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 4(B) wird 2-(Methoxycarbonyl-amino)-6-(acetylphenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin hergestellt.

15 746 Y

-43-

2655681

C) Durch Umsetzung von 8,52 g des Produkts von Beispiel 7(C) mit 6,08 g Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 4(B) wird 2-(Methoxycarbonylamino)-5-(p-carboxamidophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin hergestellt.

D) Durch Umsetzung von 10,9 g des Produkts von Beispiel 7(D) mit 6,08 g Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 4(B) wird 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-dimethylcarboxamidophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin hergestellt.

E) Durch Umsetzung von 6,45 g des Produkts von Beispiel 7(E) mit 6,08 g Methylchloracetylcarbamat in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 4(B) wird 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-methoxycarbonylaminophenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin hergestellt.

B e i s p i e l 9

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin

Man suspendiert 20 g des Produkts von Beispiel 2 in 400 ml Essigsäure, fügt 80 ml 30%iges Wasserstoffperoxid hinzu und röhrt den Ansatz 4 Std. bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man das Reaktionsgemisch, versetzt das Filtrat mit 1200 ml Wasser und röhrt die Mischung 15 Min. bei Raumtemperatur und filtriert. Der feste Filterrückstand wird viermal mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei 80°C in 350 ml Dimethylformamid gelöst. Man filtriert die Lösung und verdünnt das Filtrat mit 350 ml Äthanol. Die beim Abkühlen ausfallenden Feststoffe werden abfiltriert und dreimal mit Äther gewaschen. Man erhält 5,7 g 2-(Methoxycarbonyl-

15 746 Y

-44-

2655681

amino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 249 bis 251°C.

Wahlweise vermischt man 0,59 g (0,002 Mol) des Produkts von Beispiel 2 mit 0,406 g (0,002 Mol) 85%iger m-Chlorperbenzoësäure in 300 ml Methylendichlorid und röhrt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Lösung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und zur Trockene eingedampft. Dabei erhält man 0,75 g Rohprodukt, das bei der Umkristallisation aus Methylendichlorid 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin vom Fp. 247 bis 248°C liefert.

Nach einer weiteren Variante des vorgenannten Verfahrens wird 1,01 g (0,005 Mol) 5-Phenylthio-2-aminopyridin in Gegenwart von 25 ml Methylendichlorid mit 1,015 g (0,005 Mol) m-Chlorperbenzoësäure umgesetzt. Das Reaktionsprodukt, d.h. 5-Phenylsulfinyl-2-aminopyridin, schmilzt bei 173 bis 175°C. Diese Verbindung wird gemäß Beispiel 4 cyclisiert, wobei man 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin vom Fp. 243 bis 246°C erhält.

Beispiel 10

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin

0,5 g (0,0015 Mol) 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin werden unter Kühlung portionsweise in 5 ml einer Methylendichloridlösung von Trifluorperessigsäure (hergestellt aus 415 µl Trifluoressigsäureanhydrid und 65 µl 90%igem Wasserstoffperoxid) eingetragen. Man kocht die erhaltene Lösung 20 Std. unter Rückfluß, wäscht das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 10 ml gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung, trennt die organische Schicht ab und chroma-

15 746 Y

2655681

-45-

tographiert sie an Kieselgel. Die Elution mit Äthylacetat/Methylendichlorid (50:50) ergibt 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 300°C.

Nach einer weiteren Variante wird 1,01 g (0,005 Mol) 5-Phenylthio-2-aminopyridin in Gegenwart von 40 ml Methylen-dichlorid mit Hilfe von 2,02 g (0,01 Mol) m-Chlorperbenzoesäure oxidiert. Das als Reaktionsprodukt erhaltene 5-Phenylsulfonyl-2-aminopyridin (Fp. 201 bis 203°C) wird isoliert und gemäß Beispiel 4 zu 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin cyclisiert. Die Verbindung weist dieselben IR-Kenndaten wie das nach der vorstehend beschriebenen Methode erhaltene Produkt auf.

B e i s p i e l 11

2-(Methoxycarbonylamino)-7-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

A) 4-(Phenylthio)-picolinsäure-hydrazid

75,3 g Äthyl-4-chlorpicolinat und 57,2 g Natriumphenylthiolat werden in 1100 ml Methanol 5 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch ab, fügt 150 ml 97%iges Hydrazin hinzu und erhitzt die erhaltene Lösung weitere 90 Minuten. Die sich ergebende Suspension wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man extrahiert den Rückstand mit Methylendichlorid und wäscht die Extrakte mit 2,5n Salzsäure. Nach der Trocknung liefern die Methylendichloridextrakte 27 g 4-Phenylthiopicolinsäure-hydrazid.

B) 2-Amino-4-phenylthiopyridin

Eine Lösung von 2,3 g (0,050 Mol) 4-Phenylthiopicolinsäure-hydrazid in 4,3 ml konzentrierter Salzsäure und 25 ml Wasser

15 746 Y

-46-

2655681

wird auf 75°C abgekühlt und mit einer Lösung von 3,55 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser versetzt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, röhrt man die erhaltene Lösung 20 Min. bei 0 bis 5°C. Anschließend extrahiert man die erhaltene Suspension mit Methylendichlorid, trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 12,7 g rohes 4-Phenylthiopicolinsäureazid. Das Azid wird 40 Min. in 60 ml 50%iger wässriger Essigsäure am Dampfbad erhitzt. Danach filtriert man die Suspension und macht das Filtrat mit 50%iger Natronlauge alkalisch. Hierauf werden die Feststoffe abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit Äthylacetat erhält man 4-Phenylthio-2-aminopyridin, dessen Struktur analytisch aufgeklärt wird.

C) 2-(Methoxycarbonylamino)-7-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Ein Gemisch von 1 g (0,00494 Mol) 2-Amino-4-phenylthiopyridin und 0,82 g Methylchloracetylcarbamid in Hexamethylphosphoramid wird gemäß Beispiel 4 erhitzt; dabei erhält man 2-(Methoxycarbonylamino)-7-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 221 bis 223°C.

B e i s p i e l 12

2-Amino-8-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

A) 2-Amino-3-phenylthiopyridin

Ein Gemisch von 59,1 g (0,316 Mol) 3-Phenylthiopyridin, 14,7 g (0,318 Mol) Natriumamid und 84 g Dimethylanilin wird 6 Std. auf 150 bis 160°C erhitzt. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser und extrahiert es mit Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser ge-

15 746 Y

47

2655681

waschen und getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein ölartiger Rückstand zurück. Dieser wird mit drei 100 ml-Portionen Petroläther angerieben, wobei 17 g rohes, unlösliches Produkt erhalten werden. Die Protonenresonanzspektroskopie (PMR-Spektroskopie) ergibt, daß das Material ein 50:50-Gemisch des 2- und 6-Aminoderivats darstellt. Die Isomeren werden an Kieselgel unter Elution mit Äthylacetat/Methylendichlorid (10:90) getrennt; man erhält reines 2-Amino-3-(phenylthio)-pyridin vom Fp. 108 bis 109°C.

B) Durch Umsetzung von 1, g (0,0049 Mol) 2-Amino-3-(phenylthio)-pyridin mit 0,82 g Methylchloracetylcarbamid in Hexamethylphosphoramid gemäß Beispiel 4 wird 2-(Methoxycarbonylamino)-8-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 169 bis 171°C hergestellt.

B e i s p i e l 13

2-(Äthoxacarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Durch Umsetzung von gemäß Beispiel 3(D) hergestelltem 2-Amino-6-(phenylthio)-pyridin mit Chlorameisensäureäthylester gemäß Beispiel 3(E) erhält man 2-(Äthoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazopyridin, dessen Struktur analytisch aufgeklärt wird.

B e i s p i e l 14

2-Amino-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin

A) Natriumsalz von 2-Methyl-5-hydroxypyridin

Ein Gemisch von 19,25 g (0,175 Mol) 2-Methyl-2-hydroxypyridin und 9,4 g (0,175 Mol) Natriummethylat in 500 ml Pyridin wird

15 746 Y

~4g.

2655681

erhitzt und durch vorsichtige Abdestillation von etwa 175 ml Pyridin unter azeotropen Bedingungen vom gebildeten Methanol befreit.

B) 2-Methyl-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin

Die Lösung des gemäß Stufe (A) hergestellten Natriumpheno-lats wird mit 35,35 g p-Nitrobrombenzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Std. auf 110°C erhitzt, abgekühlt und filtriert. Man dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein, extrahiert den Rückstand mit Äther und wäscht die Extrakte mit 100 ml 3n Salzsäure. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahiert neuerlich mit Äther und wäscht und trocknet die Extrakte. Dabei erhält man 3,1 g 2-Methyl-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin vom Fp. 65 bis 67°C.

C) 5-(p-Nitrophenoxy)-picolinsäure

Man suspendiert 3 g 2-Methyl-5-(p-nitrophenoxy)pyridin) in 110 ml Wasser und versetzt die Lösung mit 3,8 g Kaliumpermanganat. Dann erhitzt man das Gemisch auf 95°C, versetzt es in 2-stündigen Abständen so oft jeweils mit weiteren 3,8 g Kaliumpermanganat, bis insgesamt 19 g Permanganat zugegeben worden sind (die gesamte Heizdauer beträgt 18 Std.). Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum auf 50 ml eingeengt. Man extrahiert die Lösung mit Äther, stellt die wäßrige Schicht auf einen pH-Wert von 6 ein und extrahiert die Lösung mit Äthylacetat. Beim Eindampfen der vereinigten Extrakte erhält man 5-(p-Nitrophenoxy)-picolinsäure vom Fp. 184°C (Zers.).

D) 2-Amino-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin

4 g 5-(p-Nitrophenoxy)-picolinsäure werden in 50 ml Thionylchlorid 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Der bei der Lösungs-

15 746 Y

-49-

2655681

mittelababdampfung im Vakuum verbleibende Rückstand wird in Benzol aufgenommen. Dann wird das Lösungsmittel neuerlich im Vakuum abgedampft. Dieser Prozeß wird dreimal bzw. bis zur Beseitigung sämtlicher Thionylchloridspuren wiederholt. Dann löst man das rohe Säurechlorid in 30 ml Aceton und versetzt die Lösung unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 1,32 g Natriumazid in 3 ml Wasser. Dann röhrt man das Reaktionsgemisch 15 Min. bei 0 bis 5°C, läßt es 15 Min. bei Raumtemperatur stehen und verdünnt es mit 120 ml Wasser. Hierauf wird das rohe Säureazid (Acylazid) abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und sofort in 60 ml 50%iger wäßriger Essigsäure suspendiert. Die Suspension wird 1 Std. auf 100°C erhitzt. Man filtriert das abgekühlte Reaktionsgemisch, stellt das Filtrat mit 3n Natronlauge auf einen pH-Wert von 8 ein und extrahiert mit Äther und Äthylacetat. Bei der Lösungsmittelababdampfung im Vakuum erhält man 2-Amino-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin vom Fp. 132 bis 135°C.

B e i s p i e l 152-Amino-5-phenoxyppyridin

3,3 g Kaliumphenolat, 5,47 g 2-Amino-5-jodpyridin und 1,78 g Kupfer(I)-oxid in 150 ml Dimethylacetamid werden in einer Stickstoffatmosphäre 24 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit Chloroform. Durch Chromatographie des in Methylendichlorid löslichen Anteils mit Kieselgel unter Elution mit Äthylacetat erhält man 2-Amino-5-phenoxyppyridin vom Fp. 67 bis 69°C.

15 746 Y

2655681

50.

Beispiel 16

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-nitrophenoxy)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Durch Umsetzung von 2-Amino-5-(p-nitrophenoxy)-pyridin mit Methylchloracetylcarbamat gemäß Beispiel 3 wird 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(p-nitrophenoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 242 bis 243°C (Zers.) hergestellt.

Beispiel 17

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Durch Umsetzung von 0,372 g 2-Amino-5-phenoxy-pyridin mit 0,045 g Methylchloracetylcarbamat gemäß Beispiel 3 wird 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 235 bis 237°C (Zers.) hergestellt.

Beispiel 18

3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

A) 6-Bromimidazo[1,2-a]pyridin

Ein Gemisch von 75 ml Wasser, 5 ml konzentrierter Salzsäure und 30 ml Chloracetaldehyd-dimethylacetal wird 10 Min auf 90°C erhitzt. Nach Zugabe von 20 g Natriumacetat wird die warme Lösung in eine Lösung von 25 g 2-Amino-5-brompyridin in 160 ml von 10 g Natriumacetat enthaltendem 60% Äthanol-/Wasser eingegossen. Das Reaktionsgemisch wird 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man das Äthanol im Vakuum ab und extrahiert die wäßrige Suspension mit Äthyl-

15 746 Y

- 51 -

2655681

acetat. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Man trennt die organische Schicht ab und extrahiert sie einmal mit 200 ml in Salzsäure. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 2,5n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Diäthyläther extrahiert. Beim Abdampfen der getrockneten Ätherextrakte auf ein geringes Volumen erhält man 11,6 g 6-Bromimidazo[1,2-a]pyridin. Durch weitere Umkristallisation aus Diäthyläther wird die reine Verbindung vom Fp. 75 bis 78,5°C erhalten.

B) 3-Nitro-6-bromimidazo[1,2-a]pyridin

Man versetzt eine Lösung von 24 g (0,122 Mol) 6-Bromimidazo[1,2-a]pyridin in 80 ml konzentrierter Schwefelsäure mit 24 ml konzentrierter Salpetersäure, wobei man durch Außenkühlung eine Temperatur von 15°C aufrechterhält. Wenn die Zugabe beendet ist, röhrt man das Reaktionsgemisch 30 Min. bei Raumtemperatur und gießt es dann auf 450 g Eis. Man stellt den pH-Wert des Gemisches mit wäßriger Kalilauge auf 4 ein und filtriert die entstehenden Feststoffe ab. Der Filterkuchen wird mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Methylendichlorid/Hexan erhält man reines 3-Nitro-6-bromimidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 160 bis 161°C.

C) 3-Nitro-6-phenylthioimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 1,61 g (0,012 Mol) Natriumthiophenoxid und 2,42 g (0,01 Mol) 6-Brom-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridin in 10 ml N-Methylpyrrolidinon wird unter Stickstoff 40 Min. auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird in 100 ml Eiswasser eingegossen und die entstehende Suspension mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels

15 746 Y

- 52 -

2655681

bis auf ein geringes Volumen und Verdünnen mit n-Hexan erhält man einen kristallinen Feststoff, welcher chromatographisch an Kieselgel gereinigt wird. Durch Elution mit Methylendichlorid erhält man reines 3-Nitro-6-phenylthioimidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 108 bis 109°C.

D) 3-Amino-6-phenylthioimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 0,542 g (0,002 Mol) 3-Nitro-6-phenylthioimidazo[1,2-a]pyridin in 20 ml Dioxan wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Druck von 2,81 kp/cm² (40 psi) unter Verwendung von 0,5 g 5%iger Palladium-Aktivkohle als Katalysator reduziert. Wenn die Wasserstoffaufnahme beendet ist, filtriert man den Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Dabei erhält man 3-Amino-6-phenylthioimidazo[1,2-a]pyridin.

E) 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Eine Lösung von 1 g 3-Amino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin in 25 ml Chloroform, welche 0,401 g Triäthylamin enthält, wird tropfenweise mit 0,378 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man röhrt das Reaktionsgemisch 3 Std. bei Raumtemperatur und befreit es dann im Vakuum vom Chloroform. Der Rückstand wird mit Wasser angerieben. Die Feststoffe werden abfiltriert, gut mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid/Äthan erhält man reines 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 211 bis 215°C.

B e i s p i e l 19

2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

15 746 Y

2655681

- 53 -

A) Methyl-N-äthylcarbamat

39 g (0,61 Mol) 70%iges wäßriges Äthylamin werden tropfenweise mit 23,6 g Chlorameisensäuremethylester versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch durch Außenkühlung bei 25°C oder darunter. Wenn die Zugabe beendet ist, röhrt man das Reaktionsgemisch 2 Std. bei Raumtemperatur und extrahiert es anschließend dreimal mit jeweils 500 ml Äther. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampft die Lösung im Vakuum zur Trockene ein und reinigt den Rückstand durch fraktionierende Destillation. Die bei 73°C/25 mm Hg übergehende Fraktion ergibt reines Methyl-N-äthylcarbamat.

B) Methyl-N-äthylchloracetylcarbamat

Ein Gemisch von 10,3 g (0,01 Mol) Methyl-N-äthylcarbamat und 11,3 g (0,01 Mol) Chloracetylchlorid wird 2 1/2 Std. auf 130°C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch fraktionierend destilliert. Die bei 92 bis 94°C/4 mm Hg übergehende Fraktion liefert reines Methyl-N-äthylchloracetylcarbamat.

C) 2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 1 g (0,005 Mol) 2-Amino-5-phenylthiopyridin und 0,505 g (0,005 Mol) Methyl-N-äthylchloracetylcarbamat in 15 ml Dimethoxyäthan wird 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab und reibt den Rückstand mit Chloroform an. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat auf eine Kieselgelsäule aufgegeben. Man eluiert die Säule mit Äthylacetat, wobei 2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 130 bis 131°C erhalten wird.

15 746 Y

54.

2655681

B e i s p i e l 20

2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(*p*-phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 80 g (0,026 Mol) 2-(Methoxycarbonyl-amino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 135 ml Dimethylformamid wird portionsweise mit 1,24 g 57%igem Sodiumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. am Dampfbad erhitzt, abgekühlt und tropfenweise mit 4,17 g (0,0294 Mol) Methyljodid versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und hierauf mit 1250 ml Wasser verdünnt. Das entstehende feste Material wird abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Benzol erhält man reines 2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 147 bis 149°C.

B e i s p i e l 21

Analog Beispiel 19 oder 20 werden aus den passenden Ausgangsverbindungen die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

2-[Allyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 129 bis 130°C;

2-[Methylthiomethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 138 bis 140°C;

2-[Propyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 115 bis 117°C;

2-[Methoxymethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin;

2-[Allyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 133 bis 135°C;

15 746 Y

-55°

2655681

2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 157 bis 158,5°C;

2-[Carboxymethyl-N-(methoxycarbonyl)]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 205 bis 208°C;

2-[Methoxycarbonylmethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 147°C;

2-[Methoxyäthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 102 bis 105°C;

2-[Benzyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 179 bis 180°C;

2-[p-Chlorbenzyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 138 bis 139°C;

2-[Methylthioäthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 111 bis 113°C;

2-(Isopropyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (amorph);

2-[p-Methoxybenzyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 146 bis 148°C;

2-[Dimethylaminoäthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 112 bis 114°C;

2-[Dimethylaminopropyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 98 bis 104°C und

2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (amorph).

15 746 Y

2655681

- 56 -

B e i s p i e l 222-[Methylsulfinylmethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 100 mg (0,00028 Mol) 2-[Methylthiomethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 2 ml Methylendichlorid wird tropfenweise mit einer Lösung von 56 mg (0,00028 Mol) 85%iger m-Chlorperbenzoesäure in 7 ml Methylendichlorid versetzt. Nach 5 Min. schrekt man das Reaktionsgemisch mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung ab. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei man mit Äthylacetat eluiert. Man erhält reines 2-[Methylsulfinylmethyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 163 bis 165°C.

In analoger Weise erhält man aus den passenden Ausgangsverbindungen 2-[Äthyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 125 bis 127°C.

B e i s p i e l 232-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 1 g (0,0033 Mol) 2-(Methoxycarbonyl-amino)-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 35 ml Tetrahydrofuran wird in einer Argonatmosphäre tropfenweise bei -20°C mit 1,35 ml einer 2,45 M Hexanlösung von Butyllithium versetzt. Man röhrt die erhaltene Lösung 5 Min. und fügt 0,469 g (0,0033 Mol) Methyljodid hinzu. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und

15 746 Y

2655681

- 57 -

30 Min. gerührt. Dann verdünnt man die Lösung mit Eiswasser. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert, wobei man mit Methanol in Methylendichlorid (1:99) eluiert. Man erhält 2-[Methyl-N-(methoxycarbonyl)-amino]-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom Fp. 147 bis 149°C.

Bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Imidazo[1,2-a]pyridine für die Therapie und Phrophylaxe von Helminthiasis ist es nicht ausschlaggebend, nach welcher speziellen Methode diese Verbindungen dem betreffenden Warmblüter verabreicht werden. Es sind vielmehr sämtliche Verabfolgungsmethoden geeignet, welche derzeit für die Behandlung von an einem Wurmbefall bzw. einer Wurminfektion leidenden oder dafür anfälligen Warmblütern angewendet werden bzw. verfügbar sind. Wenn das betreffende Imidazopyridin in Form eines trockenen, festen Einzeldosierungspräparats verabreicht werden soll, verwendet man in der Regel Kapseln, Pillen (Bolus) oder Tabletten, welche die gewünschte Menge des Imidazopyridins enthalten. Diese Verabreichungsformen werden durch inniges und gleichmäßiges Vermischen des Wirkstoffs mit geeigneten, fein zerteilten Verdünnungsmitteln, Füllstoffen, Sprengmitteln und/oder Bindemitteln, wie Stärke, Milchzucker, Talk, Magnesiumstearat oder Pflanzengummen, zubereitet. Bei solchen Einzeldosierungspräparaten existiert ein breiter Bemessungsspielraum hinsichtlich des Gesamtgewichts und Gehalts an anthelmintischem Wirkstoff, wobei die konkrete Wahl von Faktoren, wie der Art des zu behandelnden Warmblüters bzw. Wirts, seinem Gewicht sowie der Schwere und Art des Befalls bzw. der Infektion abhängt.